

创新药系列报告（六）—基因编辑行业深度

从源头出发解决疾病问题，编辑工具与对基因的理解为成药关键

本篇报告首先从基因编辑的基本原理出发，介绍其作用机制与治疗分类。进一步对基因编辑关键工具及成药实例分别做展开分析，提出工具的升级与对基因和疾病的理解是基因编辑治疗成药的关键。最后对基因治疗的商业化路径做出探讨，并梳理海外相关公司与产业链投资机会。

- **基因编辑基本原理：从中心法则的源头出发解决疾病问题。**基因编辑指对基因进行敲除或插入，由于多种疾病的发生与基因的错误表达直接相关，因此通过基因编辑有望实现疾病的治疗。基因编辑的过程是针对原有基因组的直接改变或纠正，会随细胞分裂复制永久保留，因此理论上有望永久纠正致病基因，具备永久有效的潜力。从技术手段的实现上，需要经过：1）识别需要编辑的序列与点位，2）序列的剪切，3）剪切后的修复三个步骤完成基因编辑。其中剪切后修复依靠固有的 DNA 损伤修复机制。因此进行识别与剪切的工具成为基因编辑技术的研发重点。
- **基因编辑关键工具与成药实例：编辑工具的升级与对基因和疾病的理解是基因编辑治疗成药的关键。**基因编辑工具技术经历了 ZFNs 技术、TALENs 技术、CRISPR 技术的三代更新迭代发展。其中 CRISPR 技术具有操作便捷、费用较低、靶向效率更高等优点，首个基于 CRISPR 技术的基因编辑疗法 Casgevy (Exa-cel) 已经获批上市。同时 CRISPR 基因编辑技术仍在升级更新。从 Exa-cel 的成药实例看，治疗过程并非通过修改突变的基因，而是采用激活备用通路的方式来完成疾病的治疗，体现了对基因与疾病的深刻理解。对基因本身的理解是基因编制疗法中关键的一环，与编辑工具相辅相成，缺一不可。
- **基因编辑治疗商业化路径探讨。**基因编辑治疗的临床价值已经得到确认，但实际用药过程（以 Exa-cel 为例）涉及干细胞收集、化疗预处理、干细胞回输等过程，复杂且耗时，同时定价昂贵。目前在研的基因编辑治疗项目适应症以罕见病为主，因此支付端与保险的对接成为商业化路径中重要的一环。
- **海外相关公司与产业链梳理。**基因编辑治疗目前处于技术落地初期，国内尚无成熟的基因编辑上市公司，产业链角度，上游为提供原料、耗材等基因合成的公司（以金斯瑞生物科技为代表），中游为 CDMO 公司（以和元生物为代表），下游则为基因编辑治疗公司，其中海外公司最具代表的为：
 - **Intellia Therapeutics:** 体内基因编辑疗法代表性企业，针对甲状腺素蛋白淀粉样变性与遗传性血管性水肿的基因编辑疗法 NTLA-2001 与 NTLA-2002 均已公布初步临床数据，显示出有潜力的早期治疗效果。
 - **CRISPR Therapeutics:** 首个获批上市的基因编辑疗法 Exa-cel 的研发企业，产品管线涵盖血红蛋白病、肿瘤、再生医学与体内基因编辑疗法，同时在基因编辑疗法之外，同步布局异体 CAR-T、干细胞分化胰岛细胞疗法等前沿技术领域。
 - **Editas Medicine:** 基因编辑领域首家上市公司，核心管线适应症为镰状细胞病，同时创新开发基因敲入工，走在技术创新前列。
- **风险提示：研发不及预期风险、商业化不及预期风险、伦理风险、专利纠纷风险。**

推荐（维持）

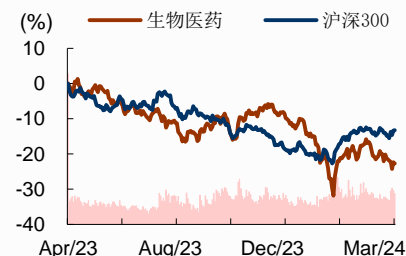
消费品/生物医药

行业规模

		占比%
股票家数（只）	448	8.8
总市值（十亿元）	5484.4	7.2
流通市值（十亿元）	4751.8	7.0

行业指数

%	1m	6m	12m
绝对表现	-6.7	-14.0	-25.1
相对表现	-5.8	-12.9	-10.9



相关报告

- 1、《2023 年医保基金数据点评—基金运行稳定，收支增速同比均有所提升》2024-04-16
- 2、《满足多层次客户需求，探究仿创 CRO 板块业绩驱动力—仿创 CRO 行业深度报告》2024-04-15
- 3、《美股 Biotech 涨幅及背后原因梳理—4 月 8 日-12 日—美股 Biotech 跟踪复盘周报（一）》2024-04-15

许菲菲 S1090520040003

✉ xufeifei@cmschina.com.cn

梁广楷 S1090524010001

✉ lianguangkai@cmschina.com.cn

焦玉鹏 S1090523070004

✉ jiaoyupeng@cmschina.com.cn

正文目录

一、基因编辑基本原理：从中心法则的源头出发解决疾病问题	4
1、基因编辑：从中心法则源头出发解决疾病问题	4
2、基本原理、作用机制与基因编辑治疗的分类	4
(1) DNA 两种修复机制：HDR 与 NHEJ	5
(2) 载体：高效的递送是最终起效的基础	5
(3) 基因编辑分类：体内基因编辑与体外基因编辑	6
二、基因编辑关键工具与成药实例	7
1、基因编辑关键工具：推动基因编辑领域向前发展的根本动力	7
(1) ZFNs 技术：第一代普遍使用的基因编辑技术	8
(2) TALEN 技术：在 ZFNs 基础上有所升级	8
(3) CRISPR 技术：目前最便捷的基因编辑技术，且仍在优化	8
2、基因编辑成药实例：真正体现对基因与疾病的理解	9
三、基因编辑治疗商业化路径探讨	11
四、海外相关公司与产业链梳理	12
(1) Intellia Therapeutics:	13
(2) CRISPR Therapeutics:	14
(3) Editas Medicine:	15
五、风险提示	16

图表目录

图 1：人类对疾病与治疗方案的探索过程	4
图 2：DNA 两种修复机制	5
图 3：基因编辑可用载体	6
图 4：体内基因编辑治疗过程-以 Intellia 公司 NTLA-2001 项目为例	6
图 5：体外基因编辑治疗过程-以 CRISPR 公司 Exa-cel 项目为例	7
图 6：ZFNs、TALENs、CRISPR 技术的区别	7
图 7：ZFNs 示意图	8
图 8：TALENs 示意图	8
图 9：CRISPR 技术示意图	9

图 10: Exa-cel 治疗机理 10

图 11: 正常血红蛋白指标持续时间 10

图 12: 未发生血管堵塞的持续时间 11

图 13: 已上市基因疗法价格 11

图 14: 临床在研的基因编辑治疗项目 12

图 15: 基因编辑治疗产业链 12

图 16: Intellia Therapeutics 研发管线 13

图 17: NTLA-2001 临床试验结果 14

图 18: NTLA-2002 临床试验结果 14

图 19: CRISPR Therapeutics 研发管线 15

图 20: Editas Medicine 研发管线 15

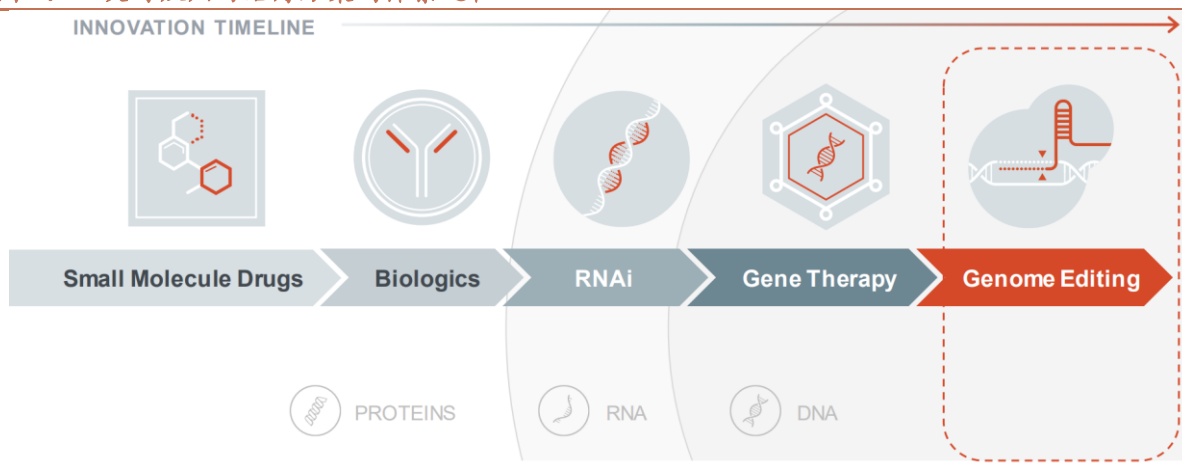
一、基因编辑基本原理：从中心法则的源头出发解决疾病问题

1、基因编辑：从中心法则源头出发解决疾病问题

基因编辑本质上是一种技术手段，由于多种疾病的发生与基因的错误表达直接相关，因此通过基因编辑技术有望实现疾病的治疗。从定义上，基因编辑技术上指的是用可编辑的核酸酶识别基因组特定位点并介导 DNA 双链断裂，随后诱发内源性 DNA 修复机制，从而实现对 DNA 序列的定点修饰的技术，包括靶向敲除或插入基因。

基因是“中心法则”的起点，人类对疾病的认知与探索治疗的过程则是逆向“中心法则”的过程。从小分子与抗体，到 RNA 疗法，再到基因治疗与基因编辑，逐步针对发生问题的根本进行治疗。由于基因编辑的过程是针对原有基因组的直接改变或纠正，会随细胞分裂复制永久保留（与之对比，基因疗法仅额外表达目标基因，不会改变原有基因组，不会随细胞分裂被保留）。因此基因编辑理论上有望永久纠正致病基因，完成“治本”，具备永久有效的潜力。

图 1：人类对疾病与治疗方案的探索过程



资料来源：Intellia Therapeutics 官网、招商证券

2、基本原理、作用机制与基因编辑治疗的分类

完成基因编辑过程，无论是基因的敲除或插入，均需要：1) 识别需要编辑的序列与点位，2) 序列的剪切，3) 剪切后的修复三个部分。其中完成序列的识别与剪切所依靠的基因编辑工具是企业研发重点，识别效率与剪切准确率是决定最终治疗效果的关键，有关具体工具将在报告第二部分单独成段展开。剪切后修复则依靠 DNA 的损伤修复机制，常见的修复机制主要有 HDR（homology-directed repair，同源介导修复）和 NHEJ（non-homologous end-joining，非同源末端接合）两种，HDR 可以实现基因的插入，NHEJ 无法实现基因的插入。同时将工具递送至细胞内需要载体，较为成熟的载体有 LNP（脂质纳米颗粒）、腺相关病毒等。工具、修复机制与载体构成了基因编辑的三大要素。同时根据具体治疗的模式，基因编辑治疗可以分为体内基因治疗与体外基因治疗。

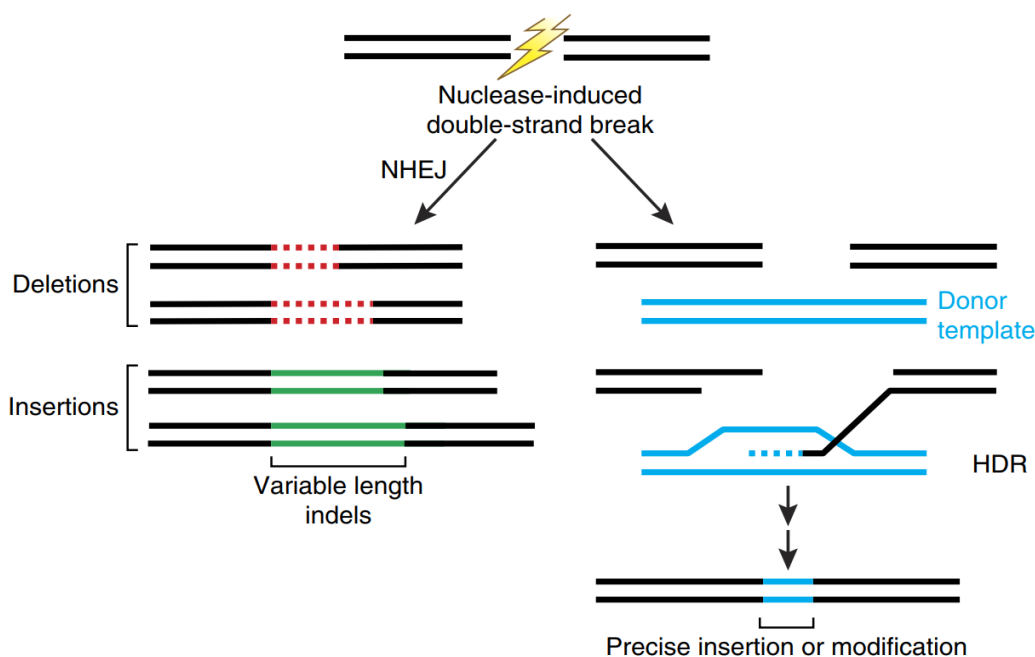
(1) DNA 两种修复机制: HDR 与 NHEJ

NHEJ 途径通过招募修复蛋白对断裂的 DNA 分子直接进行修复, 修复过程中随机添加碱基促使断裂的 DNA 分子连接, 因此会在断裂的位置形成插入突变, 如果这个插入位于非编码区, 对细胞的影响可能很小; 如果位于编码区, 可能移码导致相应的基因突变或敲除。

而 HDR 途径则通过招募与受损 DNA 具有高度同源序列的供体链, 通过供体链序列修复断裂的 DNA, 具有修复更加精确的特点。同时如果外源给予供体链, 则可以完成基因的插入。

两种修复机制本身具有一定的随机性, 会同时发生在基因编辑过程中。

图 2: DNA 两种修复机制



资料来源: Nature Biotechnology、招商证券

(2) 载体: 高效的递送是最终起效的基础

载体对基因编辑系统高效的递送效率是最终起效的保障, 有效的载体需要满足:

- 1) 包装和保护其运载物在进入细胞前不被隔离或破坏、
- 2) 能与目标细胞结合、
- 3) 穿过靶细胞膜进入细胞内部、
- 4) 将其运载物释放到合适的胞内区室的条件。

目前相对成熟的载体系统有病毒递送载体、脂质纳米颗粒递送 (LNP)、病毒样颗粒载体 (VLP), 其特点分别如下所示, 不同编辑策略需要选择合适载体。

图 3: 基因编辑可用载体

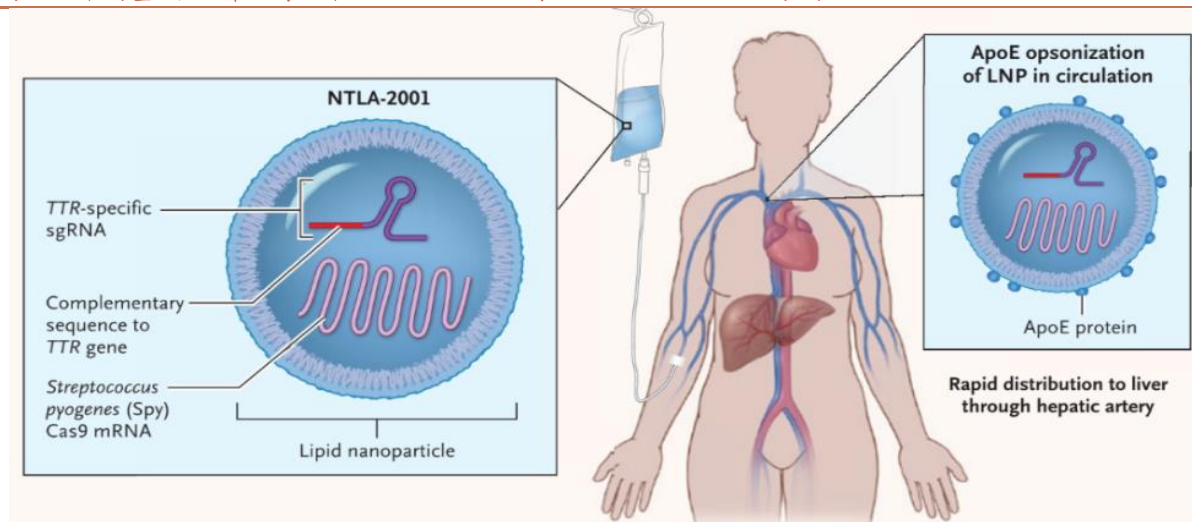
载体类型	载体	粒径	载量	优势	限制
	腺相关病毒载体 (AAV)	25nm	5kb、ssDNA	安全性好、生物相容度高、能有效递送至多个组织器官	包装容量较小、脱靶风险、预免疫效应
病毒载体	慢病毒载体 (LVs)	90nm	10kb、ssRNA	可感染分裂和非分裂细胞、载量较大、整合至宿主细胞基因组	表达时间较慢、表达丰度相对较低
	腺病毒载体 (Ad)	100nm	8-36kb、dsDNA	载量大、生物学定义明确、遗传稳定性好、转导效率高, 以及大规模生产高滴度的能力	免疫原性较强、高佐剂特性
非病毒载体	脂质纳米颗粒载体 (LNP)	20-200nm		可瞬时表达、减少脱靶效应、免疫原性低	
	病毒样颗粒载体 (VLP)	100-200nm		可瞬时表达、减少脱靶效应、免疫原性低、载量大	体内安全性需进一步评估

资料来源: Cell、招商证券

(3) 基因编辑分类: 体内基因编辑与体外基因编辑

从具体治疗模式上, 基因编辑可以分为体内基因编辑 (*In Vivo*) 与体外基因编辑 (*Ex Vivo*)。相对来说, 体内基因编辑对技术精准度要求更高, 可以做基因的敲除与插入。是通过 LNP 等载体将基因编辑工具递送至患者体内, 在特定组织与器官富集, 基因编辑工具进入细胞完成治疗过程。在体外基因编辑领域进度较为领先的代表公司为 Intellia Therapeutics。

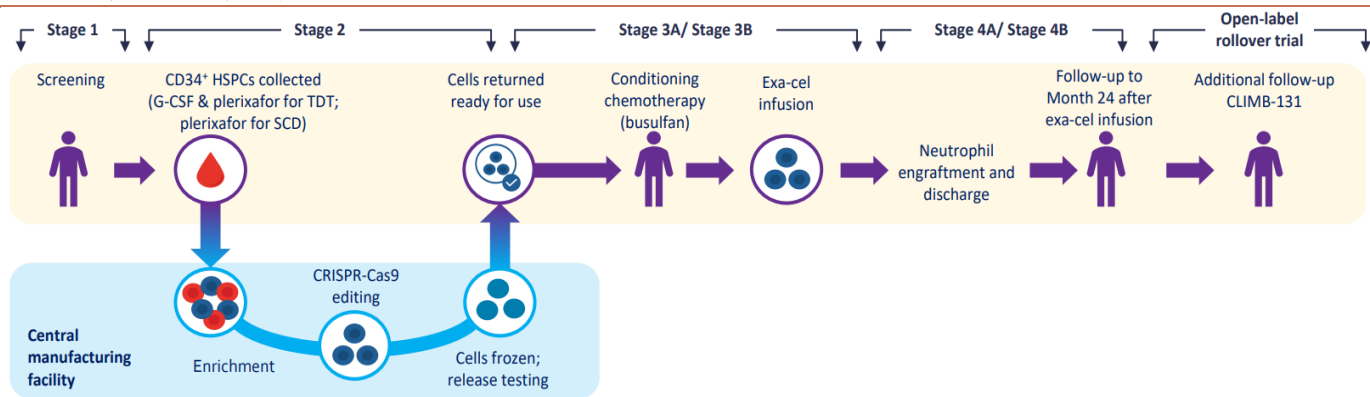
图 4: 体内基因编辑治疗过程-以 Intellia 公司 NTLA-2001 项目为例



资料来源: Intellia Therapeutics 官网、招商证券

体外基因编辑更像是对细胞治疗的赋能, 强调对特定碱基或碱基序列的精确改写。过程是将功能细胞在体外进行编辑, 然后输回患者体内, 完成治疗。以首个获批的基因编辑疗法 Exa-cel 为例, 整个治疗过程需要经过细胞提取, 体外编辑, 细胞回输, 后续治疗的过程。

图 5: 体外基因编辑治疗过程-以 CRISPR 公司 Exa-cel 项目为例



资料来源: CRISPR Therapeutics 官网、招商证券

二、基因编辑关键工具与成药实例

1、基因编辑关键工具: 推动基因编辑领域向前发展的根本动力

基因编辑机理清晰明确, 编辑工具的发展为领域的发展提供了很强的推动。对基因编辑工具的要求为准确识别需要编辑的位点, 并完成精准剪切。基因编辑工具手段也经历了 ZFNs 技术、TALENs 技术、CRISPR 技术的更新迭代发展, CRISPR 技术于 2020 年获得诺贝尔化学奖, 2023 年 11 月, 首个 CRISPR 基因编辑疗法 Casgevy (Exa-cel) 获批上市。编辑工具的进步极大程度上推动了领域的发展, 而在基因编辑工具的研究开发上, 仍在继续探索更加便利的方式。

图 6: ZFNs、TALENs、CRISPR 技术的区别

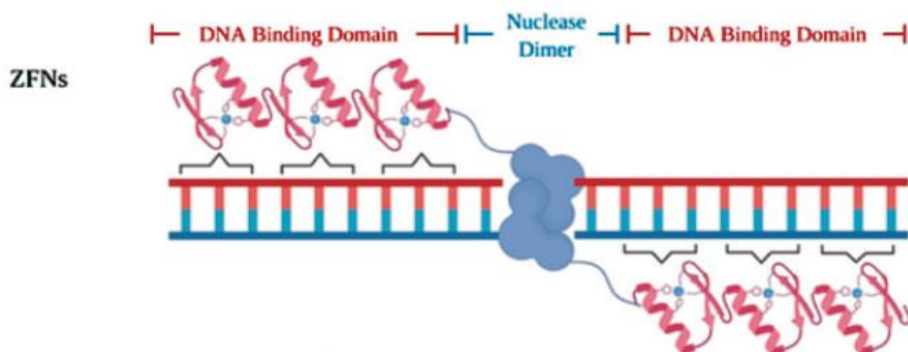
	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas9
DNA 结合	锌指蛋白	TALE 蛋白	指导 RNA
DNA 切割	Fok I	Fok I	Cas9
DNA 识别范围	18 ~ 36bp	30 ~ 40bp	22bp
识别序列	含有 G 碱基的序列如下: 5'-GNNNGNN-3'	从 5'-T 开始, 以 A-3' 结尾的序列	紧接着是相邻的原间隔基序 5'-NGG-3'
剪切位点	单次单个	单次单个	可同时剪切多个位点
优点	靶向结合的高效率 靶向传递基因效率高 蛋白质尺寸 (< 1kb)	高特异性 1bp 的精确识别 相对容易选择目标区域 蛋白质尺寸 (> 3kb)	自由选择目标区域 指导 RNA 的简单合成 多路复用能力 靶向效率高 蛋白质尺寸 (> 3kb)
局限	难选序列 上下文依赖性 既昂贵又费时 脱靶效应 有毒副性	不适用于甲基 既昂贵又费时 脱靶低 低毒性 低通量	PAM 序列依赖性 脱靶效应 嵌合体现象 低同源重组率

资料来源: 《基因编辑技术在疾病治疗中的研究进展》、招商证券

(1) ZFNs 技术：第一代普遍使用的基因编辑技术

ZFNs（锌指核酸酶）技术是第一个普遍使用的基因编辑技术。ZFN 由锌指结构单元与 Fok I 核酸酶活性区结合而成，锌指结构识别编辑位点，Fok I 核酸酶进行剪切。锌指结构由大约 30 个氨基酸组成，同时与锌离子结合，因为结构与手指类似，因此称为锌指。由于针对不同的 DNA 序列，需要设计不同的锌指结构，较为费时费力。同时由于识别位点较短，因此存在一定的脱靶现象，所以并未大规模应用于基因编辑治疗。

图 7: ZFNs 示意图

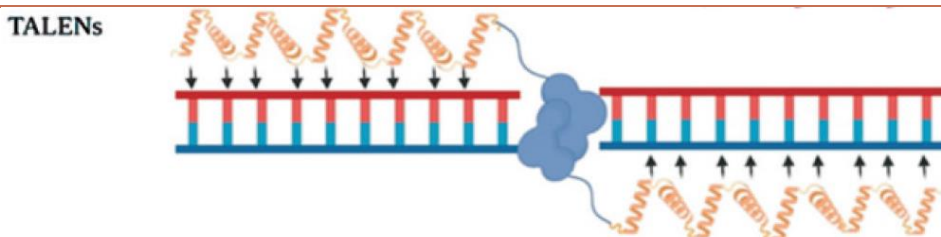


资料来源：《基因编辑技术及其在疾病治疗中的研究进展和应用前景》、招商证券

(2) TALEN 技术：在 ZFNs 基础上有所升级

TALEN 技术与 ZFNs 技术类似，DNA 识别序列变为转录激活因子样效应因子（TALEs），核酸酶仍为 Fok I 核酸酶。TALE 具有 33-35 个串联的重复序列，每个重复序列都可以识别基因组中的特定 DNA 碱基对。TALE 识别模块的氨基酸除了第 12、13 位外其余都是保守的，这两位的序列决定了结合的核苷酸类型。与 ZFNs 技术相比，具有特异性较高，识别精确的特点，但针对不同序列均需要重新开发 TALE 结构，因此耗时费力，同时可能引起机体的免疫反应。

图 8: TALENs 示意图

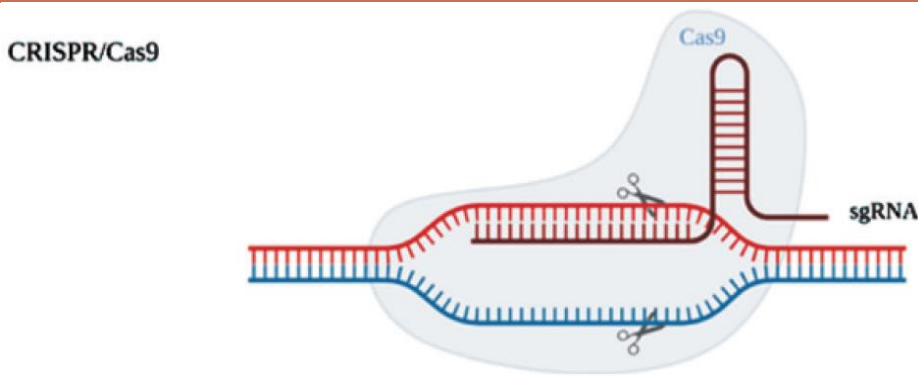


资料来源：《基因编辑技术及其在疾病治疗中的研究进展和应用前景》、招商证券

(3) CRISPR 技术：目前最便捷的基因编辑技术，且仍在优化

CRISPR 技术来源于细菌抵御外来噬菌体入侵的机制，细菌通过识别噬菌体的 DNA 结构进而完成剪切。CRISPR 的识别 DNA 序列由 sgRNA 完成，该结构由 crRNA 和 tracrRNA 两部分组成，切割由 Cas9 蛋白完成。由于该机制中识别位点的特异性由 RNA 决定而非蛋白质，因此操作更加简单便宜，且可以剪切多个位点，是目前最便捷、应用最广泛的基因编辑工具。

图 9: CRISPR 技术示意图



资料来源：《基因编辑技术及其在疾病治疗中的研究进展和应用前景》、招商证券

CRISPR 技术仍然在向外衍生，例如可更换 Cas 蛋白，从 Cas9 更换至 Cas12、Cas13 等，以图更精确地剪切目标序列。

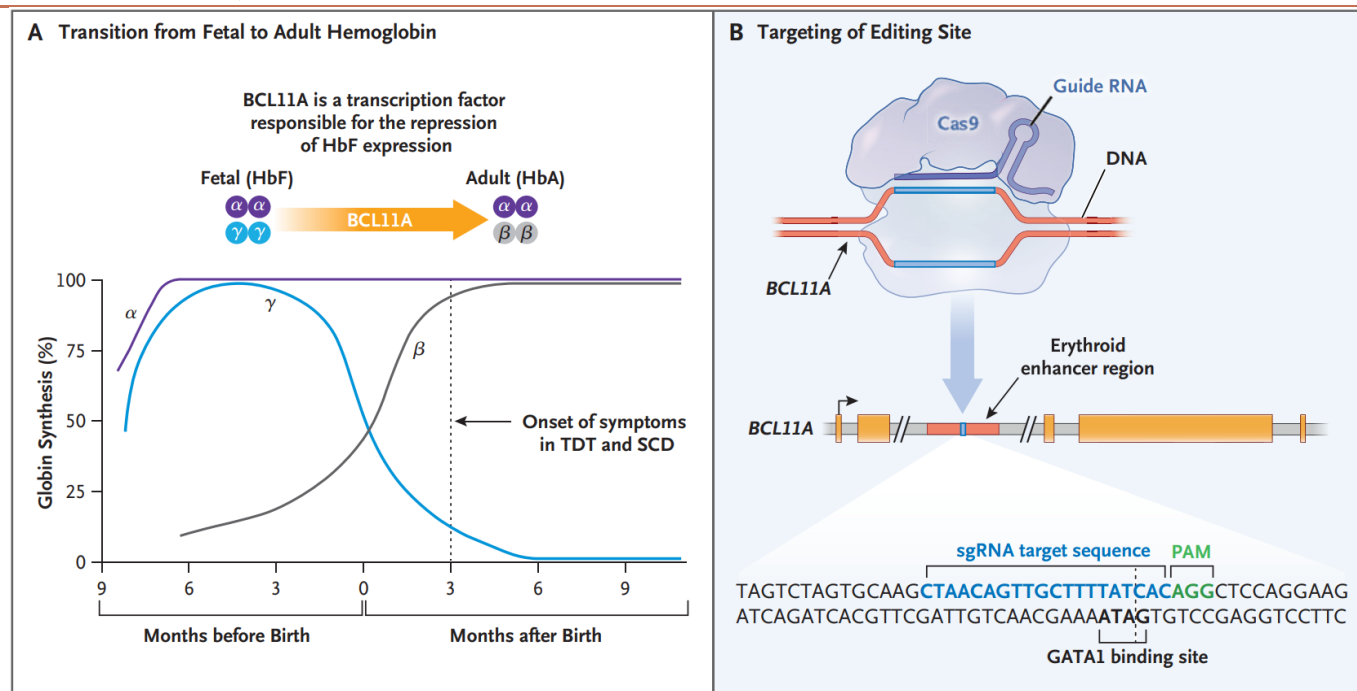
2、基因编辑成药实例：真正体现对基因与疾病的理解

Exa-cel 是目前唯一获批上市的 CRISPR 基因编辑疗法，针对镰状细胞病、输血依赖性地中海贫血。以上疾病的病因为红细胞由于基因突变无法保持正常的形态，而呈现镰刀状，可能导致血管阻塞与溶血。Exa-cel 治疗以上疾病并非通过修改突变的基因，而是采用激活备用通路的方式来完成疾病的治疗，体现了对基因与疾病的深刻理解，这也是我们认为基因编制疗法中关键的一环。

血红蛋白是红细胞内主要的携氧分子，由两个 α 珠蛋白和两个 β 珠蛋白构成，镰状血红蛋白是由于疏水性缬氨酸残基突变导致，导致镰状细胞病与地中海贫血。急性并发症包括急性胸部综合征、脾隔离和中风。从长期来看，镰状细胞病会影响身体的所有器官，并可能导致大脑、心脏、肺和肾脏（以及其他部位）的终末器官损伤。

人类在生长过程中会经历血红蛋白的珠蛋白转换，在胚胎时期，主要由 α -珠蛋白和 γ -珠蛋白所组成的胎儿血红蛋白 HbF 四聚体进行氧气的输送。胎儿出生后， γ -珠蛋白基因被沉默，由 β -珠蛋白所取代。此过程受到多种转录因子的调控作用，其中 BCL11A 是其调控网络中主要的转录抑制因子。Exa-cel 的原理即是利用 CRISPR/Cas9 基因编辑系统，在体外编辑患者自身的 CD34+ 造血干细胞以特异性沉默 BCL11A 增强子，重新激活 HbF 的生成并表达高水平的 HbF，然后转换为成人形式的血红蛋白，完成对疾病的治疗。

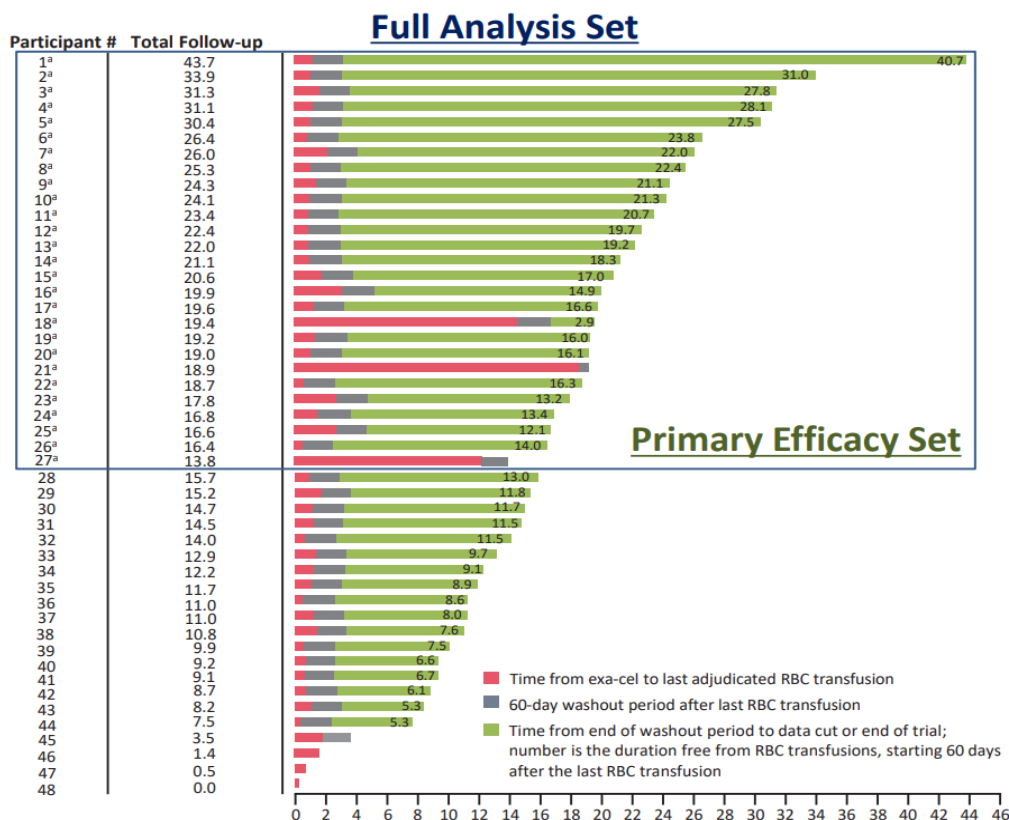
图 10: Exa-cel 治疗机理



资料来源: NEJM、招商证券

从临床试验有效性来说, Exa-cel 用药后无论是不出现血管堵塞的持续时间, 正常血红蛋白指标持续时间上, 均出现持续性的改善, 血红蛋白正常指标最高持续时间超过 40.7 个月, 未出现血管堵塞的持续时间超过 36.5 个月。在安全性上, 暂未发现脱靶安全性风险。

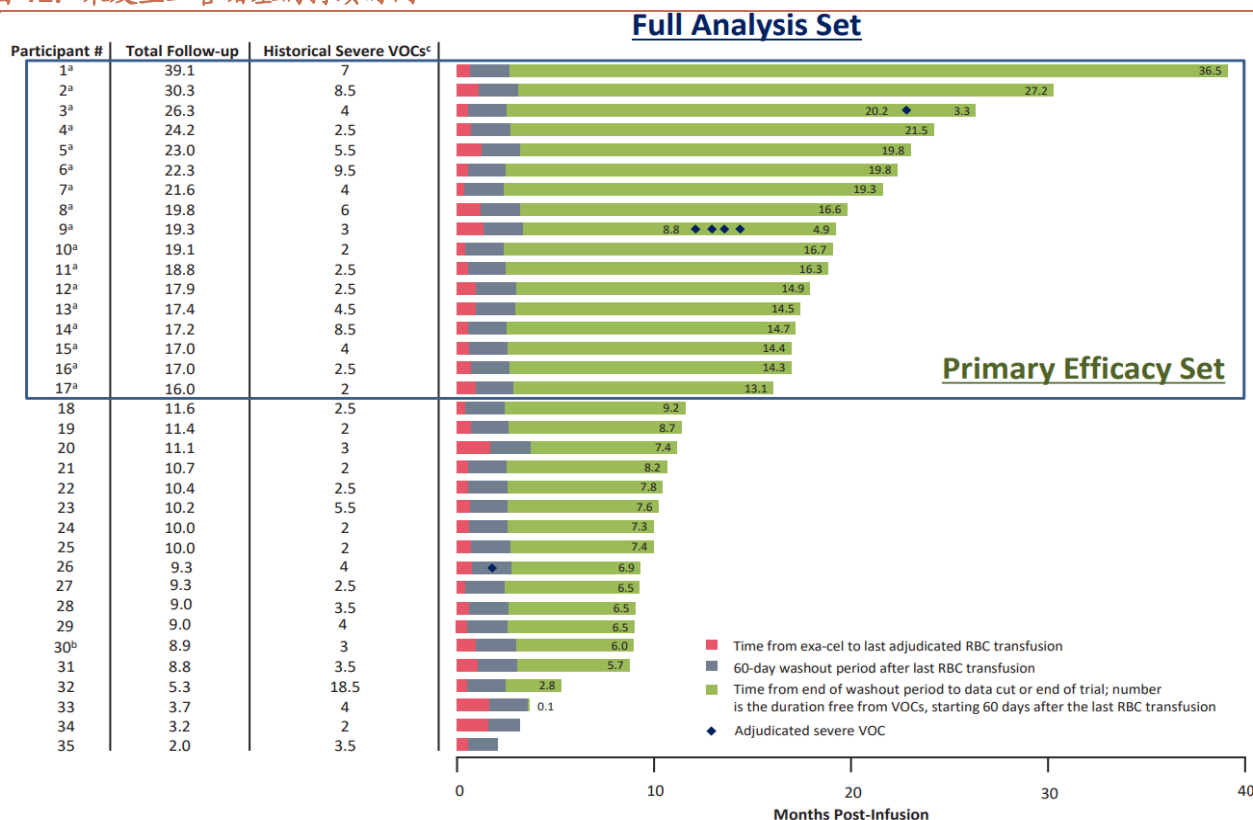
图 11: 正常血红蛋白指标持续时间



Each row in the figure represents an individual participant.
^aParticipants evaluable for the primary endpoint.

资料来源：CRISPR Therapeutics 官网、招商证券

图 12: 未发生血管堵塞的持续时间



Each row in the figure represents an individual participants. All VOCs were adjudicated by the Independent Adjudication Committee.
^aParticipants evaluable for the primary endpoint; ^bDeath from respiratory failure due to COVID-19 infection; ^cPre-trial severe VOCs annualized over 2 years.

资料来源：CRISPR Therapeutics 官网、招商证券

三、基因编辑治疗商业化路径探讨

基因编辑治疗的临床价值已得到确认，商业化路径值得探讨。以 Exa-cel 为例，在实际用药过程中需要先进行干细胞收集，治疗前需要进行化疗预处理（清除原有干细胞），干细胞回输后需要抑制免疫反应，整体过程较为复杂耗时。Exa-cel 目前尚未定价，但参考已上市的基因疗法，价格通常在数百万美元以上。因此对接保险成为 Exa-cel 商业化的重点。

图 13: 已上市基因疗法价格

药品	分类	适应症	价格
Hemgenix	AAV基因疗法	乙型血友病	350万美元
Elevidys	AAV基因疗法	杜氏肌营养不良	320万美元
Skysona	LVV基因疗法	肾上腺脑白质营养不良	300万美元
Zynteglo	LVV基因疗法	β-地中海贫血	280万美元
Zolgensma	AAV基因疗法	脊髓性肌萎缩症	225万美元

资料来源：人民日报客户端、招商证券

从目前进入临床的基因编辑治疗项目看，针对适应症仍然以罕见病为主，罕见病的医疗保险覆盖将成为目前基因编辑疗法可及性的重要推动。

图 14: 临床在研的基因编辑治疗项目

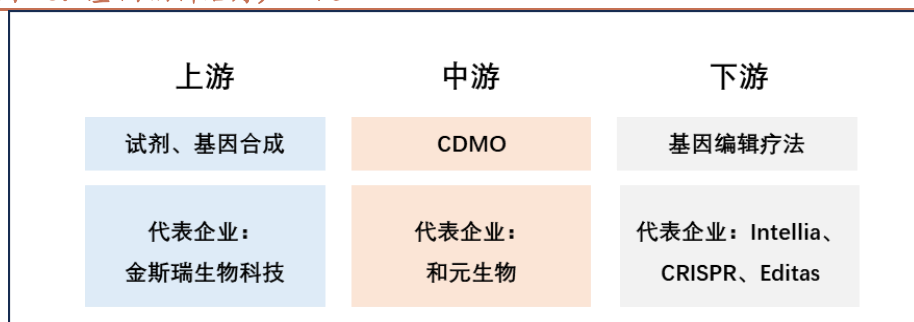
研发企业	研发项目	靶点	适应症	临床阶段
Intellia Therapeutics	NTLA-2001	TTR基因	ATTR淀粉样变性心肌病	III期临床
Intellia Therapeutics	NTLA-2002	KLKB1基因	遗传性血管性水肿	I/II期临床
邦耀生物	BRL-101	BCL11A	输血依赖型β-地中海贫血	I/II期注册性临床
博雅辑因	ET-01	BCL11A红系增强子	β地中海贫血	I期临床
本导基因	BD111	HSV-1病毒基因组	I型单纯疱疹病毒性基质型角膜炎	获得临床试验批件
中因科技	ZVS203e	RHO基因	视网膜色素变性	I期临床
瑞风生物	RM-001	HBG基因	输血依赖型β-地中海贫血	I期临床
Verve Therapeutics	VERVE-101	PCSK9	杂合体家族性高胆固醇血症	获FDA批准IND申请
Beam Therapeutics	BEAM-101	TTR、KLKB1基因	镰刀细胞贫血病和β地中海贫血	I/II期临床
CRISPR Therapeutics	CTX310	ANGPTL3	心血管疾病	临床研究阶段
Editas Medicine	EDIT-301	HBG1、HBG2基因	镰状细胞贫血病、β地中海贫血症	I/II期临床
Branca Bunús	BrB 101	COL7A1基因	隐性营养不良型大疱性表皮松解症	I/II期临床
Excision BioTherapeutics	EBT-101	HIV基因组	HIV感染	临床研究阶段

资料来源: Clinicaltrials.gov、招商证券

四、海外相关公司与产业链梳理

基因编辑治疗目前处于技术落地初期，国内尚无成熟的基因编辑上市公司，产业链角度，上游为提供原料、耗材等基因合成的公司，中游为 CDMO 公司，下游则为基因编辑治疗公司。下游基因编辑治疗公司中，海外最具代表性的为 Intellia Therapeutics、CRISPR Therapeutics、Editas Medicine 三家企业。

图 15: 基因编辑治疗产业链



资料来源: 《2024 年中国基因编辑行业全景图谱》、招商证券

(1) Intellia Therapeutics:

Intellia Therapeutics 是体内基因编辑疗法的代表企业，临床进度推进较快的核心产品有 NTLA-2001 与 NTLA-2002。NTLA-2001 是一款针对转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (ATTR) 的体内 CRISPR 基因编辑药物，通过 LNP 技术将靶向 TTR 基因的 CRISPR/Cas9 组合递送到肝脏，实现基因编辑。NTLA-2002 是一款针对遗传性血管性水肿 (HAE) 的体内 CRISPR 基因编辑疗法。NTLA-2002 旨在使用 CRISPR/Cas9 技术对激肽释放酶 B1 基因 (KLKB1) 进行基因组编辑，通过让 KLKB1 失活，降低激肽释放酶活性，以达到治愈疾病的目的。

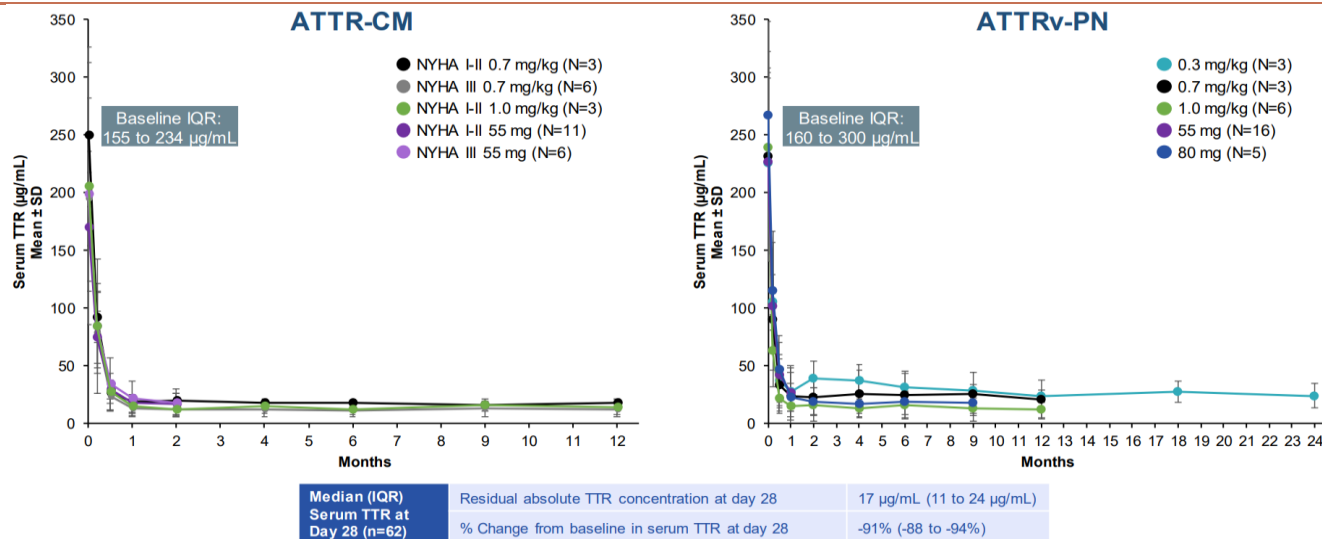
图 16: Intellia Therapeutics 研发管线

PROGRAM	APPROACH	Research	IND-Enabling	Early-Stage Clinical	Late-Stage Clinical	PARTNER
In Vivo: CRISPR is the therapy						
NTLA-2001: Transthyretin Amyloidosis	Knockout	[Progress bar]				LEAD Intellia THERAPEUTICS REGENERON
NTLA-2002: Hereditary Angioedema	Knockout	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
NTLA-2003: AATD-Liver Disease	Knockout	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
NTLA-3001: AATD-Lung Disease	Insertion	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
Hemophilia B	Insertion	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS REGENERON LEAD
Hemophilia A	Insertion	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS REGENERON LEAD
Research Programs	Knockout, Insertion, Consecutive Edits	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
Research Programs	Various	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS REGENERON SPARINGVISION
Ex Vivo: CRISPR creates the therapy						
NTLA-6001: CD30+ Lymphomas	Allo CAR-T	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
Acute Myeloid Leukemia / Solid Tumors	Allo WT1-TCR	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
Research Programs	Allo – Undisclosed	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS
Research Programs	Various	[Progress bar]				Intellia THERAPEUTICS VENCCELL kyverna ONK
Novartis Programs	CAR-T, HSC, OSC	Undisclosed				Intellia THERAPEUTICS NOVARTIS

资料来源：公司官网、招商证券

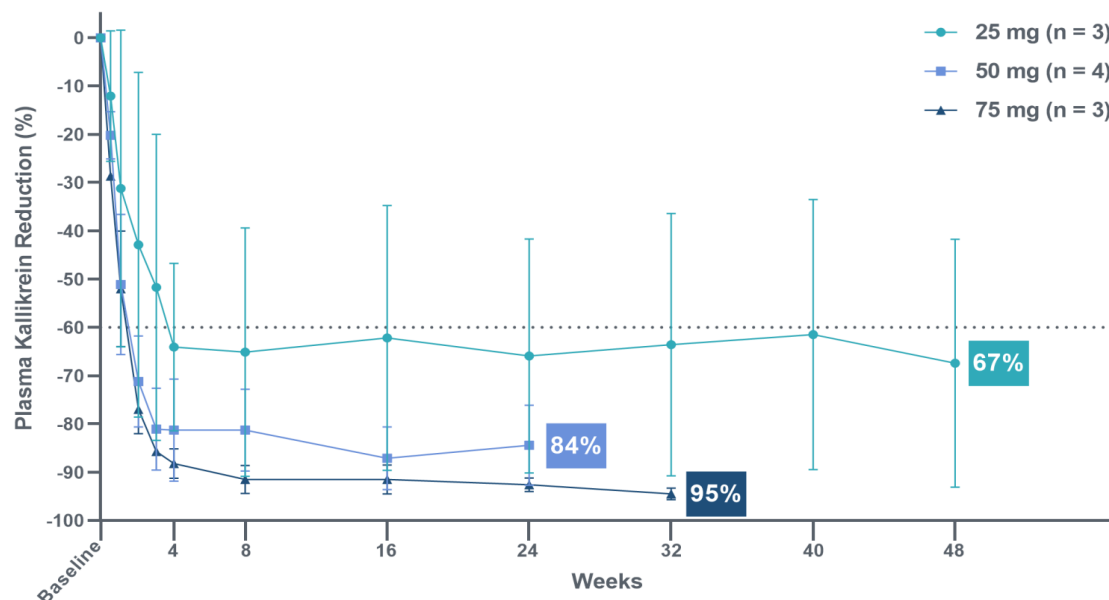
根据 Intellia Therapeutics 最新更新的临床结果，接受 NTLA-2001 治疗的所有转甲状腺素蛋白淀粉样变性患者的血清 TTR 均降低 $\geq 90\%$ ，且这些获益一直持续到接受输注治疗后最长 12 个月进行的最后一次访视。而接受 25 mg 与 75 mg 剂量 NTLA-2002 治疗的病患，平均激肽水平下降幅度为 67% 与 95%，且分别持续了 48 与 32 周，显示出较好的治疗效果。

图 17: NTLA-2001 临床试验结果



资料来源: 公司官网、招商证券

图 18: NTLA-2002 临床试验结果



资料来源: 公司官网、招商证券

(2) CRISPR Therapeutics:

CRISPR Therapeutics 的产品管线覆盖了血红蛋白病、肿瘤、再生医学和体内递送领域。Exa-cel 是其上市的第一款产品，打开了 CRISPR 基因编辑治疗上市的大门。在基因编辑之外，CRISPR Therapeutics 主要布局异体 CAR-T、干细胞分化胰岛细胞疗法等，同时在体内基因疗法上也有布局。

图 19: CRISPR Therapeutics 研发管线

	Program	Research	IND-enabling	Clinical	Marketed	Partner	Structure
Hemoglobinopathies	Exa-cel: β -thalassemia	█	█	█	█	VERTEX	Collaboration
	Exa-cel: Sickle cell disease (SCD)	█	█	█	█		
	Next-generation conditioning	█					Wholly-owned ¹
	In vivo editing of HSCs	█					
Immuno-oncology	Anti-CD19 allogeneic CAR-T CTX110	█	█	█			Wholly owned
	Anti-CD19 allogeneic CAR-T CTX112	█	█	█			Wholly owned
	Anti-CD70 allogeneic CAR-T CTX130	█	█	█			Wholly owned
	Anti-CD70 allogeneic CAR-T CTX131	█	█	█			Wholly owned
	Anti-CD70 allogeneic CAR-NK	█	█	█		nkarta	Collaboration
	CTX121: Anti-BCMA allogeneic CAR-T	█	█	█			Wholly owned
	Anti-CD83 autologous CAR-T	█	█	█		HOFFITT	Collaboration ²
	Anti-GPC3 autologous CAR-T	█	█	█		BOSWELL PARK	Collaboration ²
Regenerative Medicine	VCTX210: Type I diabetes mellitus	█	█	█		VIACYTE	Collaboration
	VCTX211: Type I diabetes mellitus	█	█	█			
	VCTX212: Type I/II diabetes mellitus	█	█	█			
In Vivo ³	CTX310: ANGPTL3	█	█	█			Wholly-owned
	CTX320: Lp(a)	█	█	█			Wholly-owned
	CTX330: PCSK9	█	█	█			Wholly-owned
	Hemophilia A	█	█	█			Collaboration
	Undisclosed deletion and insertion programs	█	█	█			Various
	Friedreich's ataxia (FA)	█	█	█			
	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	█	█	█		CAPSIDA	Collaboration

资料来源：公司官网、招商证券

(3) Editas Medicine:

Editas Medicine 是基因编辑领域第一家上市公司，在技术创新上走在前沿。其核心管线为 EDIT-301，适应症为镰状细胞病，是 Editas Medicine 专有的工程核酸酶 AsCas12a 首次应用于临床试验。同时 Editas Medicine 创新开发基因敲入工具 SLEEK，能够以病毒载体或非病毒载体递送的方式实现高效基因敲入，还可以同时实现多达四种基因的敲入和稳定表达，具备发展前景。

图 20: Editas Medicine 研发管线

	PROGRAM (OR DISEASE CANDIDATE)	PRECLINICAL	IND ENABLING	EARLY-STAGE CLINICAL	LATE-STAGE CLINICAL	DEVELOPMENT & COMMERCIAL PARTNER
HEMOGLOBIN -OPATHIES	EDIT-301: Ex Vivo Autologous Treatment for Sickle Cell Disease (SCD)	█	█	█		
	EDIT-301: Ex Vivo Autologous Treatment for Transfusion-Dependent Beta Thalassemia (TDT)	█	█	█		
	Alternative HSC Transplantation Preconditioning	█				
	In Vivo HSC Editing	█				
OTHER ORGANS & TISSUES	Undisclosed Target 1	█				
	Undisclosed Target 2	█				
ONCOLOGY	$\alpha\beta$ T Cells (10 total programs)	█	█	█		Bristol Myers Squibb
	$\gamma\delta$ T Cells	█				imantics

资料来源：公司官网、招商证券

五、风险提示

研发不及预期风险。新技术平台的研发具有不确定性风险。

商业化不及预期风险。基因编辑治疗目前尚未打通商业化，具有商业化不及预期风险。

伦理风险。基因编辑设计遗传信息的改变，具有一定伦理风险。

专利纠纷风险。基因编辑工具目前较为单一，存在专利纠纷风险。

分析师承诺

负责本研究报告的每一位证券分析师，在此申明，本报告清晰、准确地反映了分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

评级说明

报告中所涉及的投资评级采用相对评级体系，基于报告发布日后 6-12 个月内公司股价（或行业指数）相对同期当地市场基准指数的市场表现预期。其中，A 股市场以沪深 300 指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普 500 指数为基准。具体标准如下：

股票评级

强烈推荐：预期公司股价涨幅超越基准指数 20%以上

增持：预期公司股价涨幅超越基准指数 5-20%之间

中性：预期公司股价变动幅度相对基准指数介于±5%之间

减持：预期公司股价表现弱于基准指数 5%以上

行业评级

推荐：行业基本面向好，预期行业指数超越基准指数

中性：行业基本面稳定，预期行业指数跟随基准指数

回避：行业基本面转弱，预期行业指数弱于基准指数

重要声明

本报告由招商证券股份有限公司（以下简称“本公司”）编制。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告基于合法取得的信息，但本公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。除法律或规则规定必须承担的责任外，本公司及其雇员不对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失负任何责任。本公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。

本报告版权归本公司所有。本公司保留所有权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人均不得以任何形式翻版、复制、引用或转载，否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。